

Ein Beitrag zum Cholesterinstoffwechsel:
Cholesterinspiegel im Blut
und Cholesterinausscheidung in den Faeces
bei cholesteringefütterten Kaninchen
unter dem Einfluß von Depot-Heparin

Lydia Zmyj

2
1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555228_0099

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. S E I T Z

Ein Beitrag zum Cholesterinstoffwechsel:
Cholesterinspiegel im Blut und Cholesterinausscheidung
in den Faeces bei cholesteringefütterten Kaninchen
unter dem Einfluß von Depot-Heparin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lydia Zmyj
aus
Vilseck / Opf.

München 1961

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. N. Zöllner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz
Dekan: Prof. Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Oktober 1958



"UNI"-Druck, München 13, Amalienstr. 85

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Vorwort	1
I. Das Cholesterin, seine Verteilung und sein Transport	2
II. Die Bedeutung des Heparins im Cholesterin- und Neutralfettstoffwechsel	7
III. Faktoren, die den Cholesterinspiegel im Blut beeinflussen	9
IV. Ausscheidung von Cholesterin in den Faeces	14
Zusammenfassung der Literatur	17
V. Versuchsanordnung	18
VI. Versuchsdurchführung	19
VII. Bestimmung von Cholesterin im Blut von Kaninchen	19
Ergebnisse der Cholesterinbestimmung im Blut	22
VIII. Gesamtcholesterin im Kaninchenkot	25
IX. Schlußbetrachtung und Diskussion	28
X. Literaturverzeichnis	31

VORWORT

Viele Forscher bringen die experimentell erzeugte Atherosklerose bei Tieren und die Arteriosklerose beim Menschen mit einem erhöhten Cholesterinspiegel im Blut in Zusammenhang.

S.J. THANNHAUSER trennt jedoch streng eine intracelluläre Anhäufung von Cholesterin in der Intima und den subendothelialen Intimaschichten von einer extracellulären Niederschlagsbildung von Cholesterin in den Gefäßen.

Die Ursache für die intracelluläre Anhäufung von Cholesterin ist der erhöhte Cholesterinspiegel im Blut, wie er bei familiärer und experimentell erzeugter Hypercholesterinämie auftritt. Dabei durchwandert das Cholesterin die intakte Gefäßwand.

Bei der Arteriosklerose dagegen handelt es sich um eine Ablagerung und Kristallisation von Cholesterin in der primär geschädigten Gefäßwand. Hier besteht keine direkte Beziehung zwischen der Höhe des Cholesterinspiegels im Blut und der Niederschlagsbildung in den Gefäßen (1).

1. Das Cholesterin, seine Verteilung und sein Transport

1913 bewies ANITSCHKOW, daß durch Verfütterung von Cholesterin an Kaninchen makroskopische Gefäßveränderungen in den Aorten auftraten, die denen bei der Arteriosklerose ähnlich sahen. Zusammen mit CHALATOW gelang es ihm in Blutausschlagpräparaten eines cholesteringefütterten Kaninchens doppelbrechende freie Cholesterinkristalle nachzuweisen. PIBRAM machte chemische Blutuntersuchungen an cholesteringefütterten Kaninchen und konnte größere Mengen von Cholesterin nachweisen. Nach seiner Meinung stammt das ins Blut resorbierte Cholesterin aus dem Darm der Kaninchen, die es per os erhielten (2).

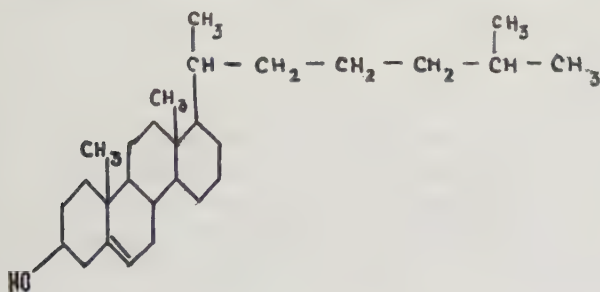
LIEBIG erzeugte durch Cholesterinverfütterung an Kaninchen eine Hypercholesterinämie, ein Übermaß an Cholesterin im Blut, Seine gefundenen Höchstwerte betrugen 1,3 g % und 1,8 g % (3).

Der Normalwert für Cholesterin im Blut des Kaninchens ist etwa 120 mg % (4).

Es ist inzwischen eine bekannte Tatsache, daß beim Menschen bei bestimmten Krankheiten, wie z. B. Diabetes mellitus, Nephrose, Myxödem, familiärer Hypercholesterinämie, um nur einige zu nennen, die Blutcholesterinwerte abnorm erhöht sind. Diese Patienten zeigen aber auch eine vorzeitige und deutliche Atherosklerose. Die Hypercholesterinämie ist demnach für die Atherogenese verantwortlich zu machen, wie in unzähligen Versuchen nachgewiesen wurde (5, 6, 7). Bei der gewöhnlichen Arteriosklerose des Menschen kann man die Höhe des Cholesterinspiegels nicht als Ursache für diese Gefäßerkrankung ansehen (1, 8).

Chemie des Cholesterins: es ist ein Stoff, der in Wasser und Salzlösungen unlöslich ist. Cholesterin löst sich etwas in Seifenlösungen und Lösungen gallensaurer Alkalisalze, am besten aber in Fettlösungsmitteln.

Cholesterin ist ein 3 (β)-Oxycholesten ($\Delta^{5,6}$) BC, CD-trans mit der Strukturformel



Im Blut liegt es in zwei Formen vor, als freies Cholesterin und als Cholesterinester, und zwar setzt sich das Plasmacholesterin zu 3/4 aus Estern und zu 1/4 aus freier Substanz zusammen. Das Cholesterin im Blut wird nach verschiedenen Methoden analysiert. Die beste Methode ist die nach SCHÖNHEIMER-SPERRY. (Siehe später). Beim gesunden Menschen schwankt das Gesamtcholesterin zwischen 150-260 mg%, das freie Cholesterin zwischen 35-90 mg% (9). "Das Verhältnis zwischen freiem und Estercholesterin liegt normalerweise zwischen 1:3 und 1:2,33; gelegentlich werden aber noch niedrigere Verhältniszahlen gefunden, so daß die untere Grenze des Normalbereiches bei 1:1,7 liegen dürfte. Gewöhnlich wird dieses Verhältnis durch die Angabe des Estercholesterins in Prozenten des gesamten ausgedrückt; die entsprechenden Zahlen lauten dann: 75 %, 70 % und 63 %." (Fußnote bei 9, S. 622). Man nimmt seit den Untersuchungen von SPERRY an, daß im menschlichen Blut ein Enzym enthalten ist, welches Cholesterin verestern kann. Der prozentuale Abfall des freien Cholesterins nach 24-stündiger Aufbewahrung bei 37°C diente als Maßstab (10).

Neue Methoden bei radioaktiv gekennzeichnetem Cholesterin lassen die verschieden große Aktivität von freiem Cholesterin und Cholesterinestern deutlich erkennen. BIGGS gab Tritium-markiertes Cholesterin an 4 Versuchspersonen und außerdem an Kaninchen und untersuchte so den Verbleib des per os aufgenommenen Cholesterins. Es zeigte sich, daß die Cholesterinresorption beim Menschen zwar gesichert ist, jedoch nicht sehr wirkungsvoll ist. Der Gipfel des markierten Cholesterins im Serum lag zwischen der 36. und 72. Stunde nach der Einnahme. Das Gesamtcholesterin zeigte keinen Anstieg. Beim freiem Cholesterin war die spezifische Aktivität größer als beim veresterten. Bei Kaninchen war dieses Verhalten gerade umgekehrt (11). In umfangreicheren Versuchen

an 34 Menschen, die radioaktiv markiertes Cholesterin zu sich nahmen, wurde festgestellt, daß das veresterte Cholesterin in geringem Umfange aus dem freien entsteht.

Die spezifische Aktivität des freien Cholesterins erreichte nach 2-4 Stunden ihr Maximum (12).

ECKLES und Mitarbeiter untersuchten mit Hilfe von C^{14} -Acetaten den Ursprung und die Verteilung des Plasma- und Erythrozytencholesterins bei Hunden. Nach ungefähr einer Stunde war die spezifische Aktivität beim freien Cholesterin am größten, in den Erythrozyten erst nach 3-8 Stunden, in der Esterfraktion wesentlich später. Genau nach 7 Stunden war das Gleichgewicht zwischen dem freien Cholesterin des Gesamtblutes und dem veresterten Cholesterin des Plasmas erreicht (13).

GOFMAN und Mitarbeitern gelang es in den Jahren 1949-1953 mit der Svedberg-Ultrazentrifuge, die Blutlipide bei cholesteringefütterten Kaninchen und beim Menschen genau zu untersuchen. Sie fanden dabei, daß weder das freie Cholesterin noch die Cholesterinester im Blut als Einzelmoleküle kreisen. Der Transport von Cholesterin und anderer Serumlipide erfolgt in Form großer Komplexe (Aggregate), die verschiedenen große Proteinanteile enthalten. GOFMAN teilte die Lipoproteinkomplexe in 4 Gruppen ein:

1. Moleküle mit Sf-Werten von 75-400. Dazu gehören die Chylomikronen, die bei der alimentären Lipämie auftreten.
2. Die Gruppe der Sf-Werte von 30-70 bildet den Hauptanteil bei der alimentären Lipämie.
3. Sf-Werte von 10-20, die bei Atherosklerotikern angeblich vermehrt sind.
4. Moleküle mit Sf-Werten von 3-8, die in allen Seren enthalten sind.

GOFMAN, GRAHAM und Mitarbeiter gingen daran, die Beziehung zwischen den Lipoproteinmolekülen der Sf-Werte 10-20 und dem Cholesterinspiegel im Blut zu untersuchen. An 151 Patienten mit Coronarsklerose und 286 gesunden Vergleichspersonen kamen sie zu dem Ergebnis, daß im ersten Falle die Lipoproteinmoleküle wesentlich häufiger vermehrt waren, auch wenn der Cholesterinspiegel normal war. Sie glauben nur an eine geringe Wechselbeziehung zwischen dem Serumcholesterinspiegel, der nach SCHÖNHEIMER-SPERRY be-

stimmt wird und dem Blutspegel der Lipoproteinmoleküle. Zwischen dem Grad der Arteriosklerose und dem Serumcholesterinspiegel ist nur eine geringe Verwandtschaft (5, 14).

Aus dem Lipidspektrum des Serums kann man keinen Rückschluß auf den Zustand der Gefäßwände ziehen (15).

KEYS wertete das in der amerikanischen Literatur erschienene Zahlenmaterial über die Lipoproteinmoleküle Sf 10-20, den sogenannten "giant substances", und dem Cholesterinspiegel im Blut aus. Er kam zu dem Schluß, daß eine Übereinstimmung zwischen der Konzentration beider Stoffe im Blut besteht, deren Korrelationskoeffizient r zwischen 0,6 und 0,7 schwankt. Bei der experimentell hervorgerufenen Atherosklerose des Kaninchens ist die Beziehung zwischen den Riesenmolekülen, dem Blutcholesteringehalt und dem Grad der Gefäßveränderungen besonders deutlich. Hier beträgt der Korrelationskoeffizient $r=0,8$. Patienten, die an Coronarsklerose erkrankt sind, neigen zu einer Erhöhung dieser Stoffe im Blut. Als diagnostischer Anhaltspunkt soll, soweit dies zulässig ist, eine Bestimmung des Gesamtcholesterinspiegels ausreichen (16).

GOFMAN dagegen meint, daß man aus dem analytisch bestimmten Cholesterinspiegel nicht auf die Gegenwart von Lipoproteinen und Cholesterin-Lipid-Verbindungen schließen kann (5).

1925 konnte HANDOVSKI aus Seren von Gesunden etwa 20% Cholesterin mit Äther extrahieren. Bei Patienten mit Coronarsklerose und solchen mit Xanthoma tuberosum können beträchtliche Mengen an Cholesterin ausgeschüttelt werden (zit. bei 17).

Bei manchen Krankheiten ist der Cholesteringehalt im Bereich bestimmter Lipoproteinfraktionen besonders hoch. Cholesterin-Speicherkrankheiten und Nephrosen sind durch hohe Werte der β -Globuline charakterisiert. Seren von Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie gehen mit hohen Werten der Fraktionen III (β -Globuline) und IV (γ -Globuline) einher. Alle vier Fraktionen sind beim Kaninchen erniedrigt.

Füttert man mehrere Wochen Cholesterin, dann ist ein deutlicher Anstieg der α_2 -Lipoproteine zu erkennen (20).

In Seren von 32 Arteriosklerotikern (Patienten mit Myocardinfarkten und Coronarsklerose) konnte NIKKILÄ eine Verschiebung des Cholesterinanteiles zugunsten der β -Lipoproteine nachweisen. Das Gesamtcholesterin und das Verhältnis Cholesterin/Phosphorlipide waren höher als bei Normalen (18).

SCHETTLER hat die Elektrophorese in Stärke durchgeführt (zit. bei 9).

Unter Anwendung der Plasmafraktionierung nach COHN und Aufarbeitung des α_1 -Lipoproteins ergeben sich 35% Lipide, 16% Cholesterin und außerdem Phosphorlipide. Das β_1 -Lipoprotein setzt sich aus 75% Gesamtlipiden, 35% Cholesterin und 25% Phosphorlipiden zusammen (9).

MARDER analysierte bei 12 jungen und 12 alten Menschen, die an keiner gastrointestinalen oder renalen Stoffwechselstörung litten, ausgewaschene Chylomikronen (durch Harnstofflösung, Trennung der Plasmaproteine) nach einer Fettmahlzeit. Es wurden zu 80-85% Triglyceride gefunden, die übrigen 15-20% bestanden aus Sterinestern, 80% der Sterine waren Cholesterin, zu 65% lag es in Esterform vor (21).

Für den Cholesterintransport werden die Plasmaproteine verantwortlich gemacht. Nach LEVER und Mitarbeiter scheinen die Lipide fest an die Plasmaproteine gebunden zu sein, wodurch ihre Lösung ermöglicht wird. Zwischen den Chylomikronen, den kleinsten Bestandteilen der Neutralfette, und den Proteinen soll nur eine lose Bindung vorhanden sein, während Cholesterin und die Phosphorlipide nach ihrer Meinung fest an Eiweißkörper fixiert sind (22).

FREY schreibt den Albuminen die Funktion des Cholesterintransportes im Blut zu. (23).

Neuere Ergebnisse der Atheroskleroseforschung zeigen, daß die Ursache in der Verschiebung des Auf- und Abbaus der Lipide zu suchen ist. Nach LEIPERT wird durch den kolloidchemischen Schutzmechanismus bestimmter Lipoproteine Cholesterin zusammen mit einem hydrophilen und lipophilen Phosphatid-Eiweiß-Komplex in Lösung gehalten (17).

Im Tierversuch beobachteten POLANO und Mitarbeiter, daß es nach einem Cholesterin-Öl-Gemisch nicht nur zu einem erhöhten Cholesterinspiegel im Blut, sondern auch zu einem Anstieg des Phosphorlipoidgehaltes bei Veränderung des Quotienten Cholesterinester/Phosphorlipide kam (24).

Dagegen soll nach SCHULZE ein hoher Phosphatidspiegel stets mit einem niedrigen Cholesterinspiegel einhergehen (25).

ZÖLLNER schreibt dazu: "Neutralfette sowie Cholesterin und seine Ester sind sehr hydrophob, ihre feine Verteilung in phosphatidhaltigem Plasma wird vielleicht dadurch ermöglicht, daß sie im Phosphatidanteil der Lipoproteine in eine Art Lösung gehen. Für diese Rolle der Phosphorlipide als Transporteure von Neutralfett und Cholesterin spricht, daß der Phosphorlipidspiegel sich normaler-

weise parallel zur Konzentration des Cholesterins bewegt." (9)

BYERS, FRIEDMAN und ST. GEORGE vermuten, daß das gesamte resorbierte Cholesterin in die Vena subclavia in Form cholesterinreicher Chylomikronen eintritt. Es kreist eine Zeit lang im Plasma wie die Lipoidteilchen und verschwindet aus dem Blut mit seinen Lipoidträgern. Das Verschwinden dieses emulgierten Cholesterin-Lipoid-Aggregates erklären sie auf zwei verschiedene Weisen: einmal durch die Phagozytose des reticulo-endothelialen Systems der Leber, zum anderen durch den Klärungsprozeß mit Heparin. Nach Cholesterinfütterung wird das Plasma von Ratten viel schneller von Cholesterin befreit als das Plasma von Kaninchen. Sie führen es auf eine relative Unfähigkeit des reticulo-endothelialen Systems der Leber beim Kaninchen zurück, die cholesterinenthaltenden Chylomikronen aus dem Plasma zu entfernen. Die Chylomikronen verbleiben im Plasma und erzeugen eine Hypercholesterinämie. Hyperlipämie und Trübung. Die stärkere Hypercholesterinämie beim Kaninchen ist die Folge des per os aufgenommenen Cholesterins, das gut resorbiert wird (26, 27).

II. Die Bedeutung des Heparins im Cholesterin- und Neutralfettstoffwechsel

1943 beobachtete P. F. HAHN die Klärung lipämischen Serums durch Heparin. ZÖLLNER bestätigte die Klärung durch Heparin an Seren von Menschen. Unter alimentärer Lipämie versteht man die Trübung des Serums durch kleinste Neutralfett-Teilchen, den Chylomikronen ($1,0 \mu$) und den Lipomikronen ($0,5 \mu$) nach Fettverabreichung (26, 28).

SEITZ und ZÖLLNER untersuchten bei stoffwechselgesunden Menschen die durch Heparin auftretende Klärung der Lipämie nach einer Fettmahlzeit. Drei Stunden nach der Fettmahlzeit wurde die auftretende Klärung photometrisch nach ACKERMANN und ZILVERSMIT bestimmt.

Als Maß für den Heparineffekt dient die "absolute Klärung", d. h. die optische Dichte des lipämischen Plasmas minus der Dichte des geklärten Plasmas (29).

Bei weiblichen Versuchspersonen ist die Klärung lipämischen Plasmas deutlicher ausgeprägt als bei den männlichen. Das Plasma von Arteriosklerotikern zeigt nur eine geringe Aufhellung, unter 55 Jahren ist sie am schwächsten (30).

"Während der Klärungsreaktion findet keine chemisch faßbare Veränderung der Fette und Lipide im Plasma statt". (ZÖLLNER, FRINGS, 31) Bei der Klärung trüben Plasmas soll sich nur der physikalische Zustand der Blutfette ändern. Der Chylomikronengehalt ist der lipämischen Trübung proportional (32).

Im Blutplasma wird von ANFINSEN ein Klärungsfaktor vermutet, der bei Anwesenheit von Heparin zusammen mit einem Gewebeskatalysator wirksam wird, so daß die Trübung des lipämischen Serums verschwindet. Die Vorstufen des Klärungsfaktors sind nach COHNscher Plasmafraktionierung in Fraktion IV, 1 zu finden. Der Faktor selbst war an die Fraktionsstufen III, 1, 2, 3 gebunden. Vielleicht wirkt Heparin als prostetische Gruppe des Klärungsfaktors (33).

Nach NIKKILÄ. soll der Klärungsfaktor an die β -Globuline gebunden sein, was auch von GOSSENS, GASTPAR und SEITZ angenommen wird (18, 34). Von SCANN und CAUSA wird Heparin als das Co-Ferment des Klärungsfaktors angesehen, dessen Apoferment ein Albuminkörper sein soll (35). BYERS, FRIEDMAN und St. GEORGE fanden, daß die Wirkung des Plasma-Albumins darin besteht, daß es hauptsächlich, aber nicht als einziger Co-Faktor, die freige-wordenen Fettsäuren aufnimmt (26).

Dieser Meinung sind auch SPITZER und SPITZER. Bei ihren Untersuchungen blieb die Klärung der Lipämie des Kaninchens nach wiederholten Blutverlusten auch nach Heparin-gaben aus (36). ZÖLLNER und Mitarbeiter gelang es, ein Abbauprodukt des Heparins zu gewinnen, das die antilipämische Wirkung der Muttersubstanz besitzt (37).

Nach GRAHAM vermag Heparin bei i. v. -Gaben großmolekulare Lipoproteine stufenweise in kleinere Bausteine überzuführen. Wahrscheinlich wird dabei das Lipidvehikel von den Neutralfetten getrennt. Möglicherweise besitzt Heparin auch unter physiologischen Umständen diese Fähigkeit. Es wird deshalb als lipotroper Stoff bezeichnet (38). Die hohe Konzentration der Sf-Werte 10-50 ist bei cholesteringefütterten Kaninchen durch Heparin verhindert und die Entwicklung der Atheromatose gehemmt worden (40).

Von LOEWE und Mitarbeitern wurde die Wirkung von Depotheparin auf Lipoproteinmoleküle beim Menschen untersucht; sie konnten die Ergebnisse von GRAHAM bestätigen (40).

Der Cholesteringehalt des Plasmas wird durch Heparin herabgesetzt; diese Entdeckung machten BASN und STEWART im Jahre 1950 (41). Bei Nachuntersuchungen ergab sich fast immer eine cholesterinsenkende Wirkung des Heparins. So beobachtete WAGNER bei in vitro Versuchen ein Absinken des freien Cholesterins im Blut. Die Cholesterinester sollen durch Heparin nicht beeinflusst worden sein. (42)

"In den ersten vier Stunden ändert sich der Cholesterinspiegel im Anschluß an eine Fettmahlzeit und Heparinapplikation nicht wesentlich; der Anteil des ver-

esterten am gesamten Cholesterin bleibt unverändert." (ZÖLLNER, FRINGS, 31).

SCHEIDEGGER und Mitarbeiter untersuchten die Sofortwirkung einmaliger intravenöser Heparininjektionen. Sie bestand darin, daß eine Klärung des getrübbten Serums (bei essentieller und alimentärer Hyperlipämie) und eine Verminderung erhöhter Cholesterinwerte und der β -Lipoproteine eintrat (43). Bei einem 3 1/2-jährigen Mädchen mit Lipoidnephrose kam es durch Depotheparin zur Abnahme von Cholesterin und Lipoiden im Blut (44).

Im Tierversuch fand man bei gesunden Hunden, denen 6 mg Heparin pro kg Körpergewicht verabfolgt wurde, nach 4 bis 8 Stunden eine signifikante Senkung der Blutlipide um 52%. Das Blutcholesterin, das bei 8 von 18 Hunden bestimmt wurde, war durchschnittlich um 19 % verringert (45). MENG und DAVIS beobachteten den Gesamtcholesterinspiegel bei Kaninchen, die täglich 0,5 g Cholesterin, 2,5 g Baumwollsaamenöl und 0,25 g Ölsäure erhielten. Dieser Gruppe I wurde über acht bis zehn Wochen zweimal täglich 1 mg Heparin intraperitoneal verabreicht. Ihr gegenüber stand eine Gruppe II, die nicht mit Heparin behandelt wurde. In beiden Gruppen war das Gesamtcholesterin erhöht, bei Gruppe I anfangs viel stärker als bei Gruppe II, doch vollzog sich am Ende des Versuches eine Angleichung (46). In einem weiteren Versuch an Kaninchen, die täglich 1 g Cholesterin und verschiedene Heparine erhielten, war der Blutgehalt an Fettsäuren und Cholesterin gegenüber den Kontrolltieren vermindert (47).

REINERT und WINTERSTEIN stellten fest, daß zur Erzielung der gleichen Wirkung bei subcutaner Injektion von Heparin die doppelte Menge der intravenösen Dosis erforderlich war (48).

III. Faktoren, die den Cholesterinspiegel im Blut beeinflussen.

WOLKOWA konnte an mangelhaft Ernährten aus dem blockierten Leningrad überzeugend belegen, daß frühe Stadien der Cholesterininfiltration der Gefäßwände wieder rückbildungsfähig sind (zit. bei 7).

In umfangreichen Untersuchungen haben KEYS und Mitarbeiter den Cholesterinspiegel bei Völkern mit verschiedener Ernährungsweise verglichen. Bei Normalpersonen des Staates Minnesota in den USA verzeichneten sie einen dauernden Anstieg des Cholesterinspiegels mit den größten Werten im 6. Dezennium. Die Werte lagen ungefähr 30% höher als die bei 35-jährigen gefundenen Durchschnittswerte. Etwa auf demselben Breitengrad wohnende Neapolitaner zeigten bis zur Mitte des 4. Dezenniums einen Anstieg des Cholesteringehaltes im Blut, bis zum 50. Lebensjahr wurde keine Änderung gefunden, danach trat ein langsames Absinken ein. Dieser Unterschied ist nicht im Nahrungscholesterin zu suchen, da Beobachtungen am Menschen nur einen schwach ausgeprägten und nur kurze Zeit

dauernden Anstieg des Blutcholesterins im Belastungsversuch ergaben (49). Die Messung des Cholesterins in der Nahrung von Gesunden und Patienten mit Coronarsklerose zeigte keine sichere Beziehung zwischen den Serumcholesterinwerten und der Cholesterinmenge, die aufgenommen wurde (8). Vielmehr ist der Serumcholesterinspiegel vom Gesamtfettgehalt der Kost abhängig, der bei den verschiedenen Völkern unterschiedlich ist (50). In Japan stammen 8%, in den USA 41% der Nahrungskalorien aus Fett. Nach KEYS und Mitarbeitern soll der prozentuale Anteil an den Gesamtkalorien für Fett 20-25 % nicht überschreiten, da sich sonst eine Hypercholesterinämie entwickelt. Ferner beobachteten sie bei einer Kostumstellung, daß der Fettgehalt auf den Serumcholesterinspiegel einwirkt. Ihre Ergebnisse zeigten eine Beziehung zwischen dem Fettgehalt der Kost, der Konzentration des Gesamtcholesterins im Blut und der β -Lipoproteine (49).

In Norwegen beobachtete PIHL, bei der Stadtbevölkerung einen deutlichen Rückgang der Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen während des Krieges. Er führt dies nicht auf eine verminderte Zufuhr cholesterinreicher Nahrungsmittel, die im Kriege ausfielen und durch Fischprodukte zum Teil ersetzt wurden, sondern auf die Einschränkung von Fett zurück (51).

Dabei spielt nicht nur die Menge, sondern die Art des Fettes eine Rolle. BURCHELL berichtet über die Wirkung mehrfach ungesättigter Fettsäuren im Sinne einer Senkung des Cholesterinspiegels im Blut; während er nach Gaben von gesättigten Fettsäuren sowie gehärteten Pflanzenfetten wieder erhöht wird. Dagegen bewirkten Öle und Trane von Fischen und Seehunden einen Abfall des Cholesteringehaltes im Blut (zit. bei 9).

KINSELL und Mitarbeiter verabreichten ungesättigte Pflanzenfette in großer Menge (30 % und mehr der gesamten Nahrungsmenge) und konnten im Tierversuch einen deutlichen Abfall sowohl des Blutcholesterins als auch der Phosphorlide im Plasma bei Individuen mit und ohne Hypercholesterinämie nachweisen. Beim Menschen kamen BEVERIDGE und AHRENS zu demselben Ergebnis. Sie vermuten, daß der "hypercholesterinämische Effekt" eines verabfolgten Fettes direkt proportional seiner Sättigung ist (zit. bei 27).

Im ganzen gesehen, scheinen Völker mit vorherrschend lactovegetabiler Ernährung weniger an Arteriosklerose erkrankt zu sein als diejenigen Kulturvölker, deren Kost sich vorwiegend aus Fleisch und Fett zusammensetzt (52).

Im Tierversuch untersuchten KRITSCHESKY und Mitarbeiter die atherogene Wirkung verschiedener Öle, die zur Auflösung des Verfütterten Cholesterins verwendet wurden. Kaninchen, die Cholesterin in Öl erhielten, wiesen höhere

Cholesterinwerte sowie die höchsten Konzentrationen der Sf-Lipoproteinklassen auf im Gegensatz zu jenen Tieren, die Cholesterin allein bekamen. Kaninchen, an die nur Öl verfüttert wurde, zeigten keine Veränderung der Serumlipoproteine, die Gefäßwand ihrer Aorten war auch nicht verändert (53).

WOLFF und BRIGNON beobachteten an Kaninchen 24 Stunden nach Gaben von Cholesterin in Öl per os eine deutliche Hypercholesterinämie (54).

Bald nachdem man die atherogene Wirkung von Cholesterin kannte, bemühten sich Forscher aller Nationen durch geeignete Mittel den Cholesterinspiegel herabzudrücken und der Atheromatose somit entgegen zu arbeiten. LIEBIG hatte mit Jod als Zusatz zur Cholesterinernährung bei Kaninchen die ersten Erfolge erzielt (3). DAUBER und KATZ sahen bei cholesteringefütterten Hühnern nach Gaben von Schilddrüsenhormonen und getrockneter Schilddrüse einen Abfall des Cholesterinspiegels im Blut. Dieselben Beobachtungen machte TURNER an Kaninchen (zit. bei 6).

Neuerdings wird einigen Vitaminen eine cholesterinsenkende Wirkung zugesprochen. Bei der experimentellen Atherosklerose beobachteten DAVIS (55), sowie MJASNIKOW, daß Ascorbinsäure die Entwicklung der Lipoidose der Aorta hemmt, Ascorbinsäure an Hypertoniker verabreicht, war von einer erheblichen Senkung des Cholesterinspiegels begleitet. Dagegen konnte nach Gaben von Vitamin A weder beim Menschen noch im Tierversuch eine sicherte Wirkung erkannt werden. Vitamin D₂ und Nikotinsäure soll in beiden Fällen zu einer Steigerung des Cholesteringehaltes im Blut führen; bei Kaninchen zeigten sich verstärkte atherosklerotische Prozesse (7).

Auch WEITZEL und BUDDECKE konnten durch Vitamin D₂ bei Kaninchen, die mit Cholesterin gefüttert wurden, die alimentäre Hypercholesterinämie verstärken. Sie fanden aber eine Rückbildung der atheromatösen Plaques und die Entfettung der Aorten nach Vitamin A allein, besonders jedoch nach Vitamin A in Verbindung mit Vitamin E. Vitamin K zeigte keinen, Vitamin E in hohen Dosen einen fraglichen Effekt (15).

Nach SCHETTTLER beruht der Anstieg des Serumcholesterins nach A- und D-Hypervitaminose auf einer Verschiebung aus den physiologischen Cholesterindepots. An einer echten Cholesterinsynthese sind die Vitamine des B-Komplexes (B₁, B₂, B₆), möglicherweise Nicotinsäureamid beteiligt. Die Wirkung anderer Vitamine auf die Cholesterinsynthese ist noch nicht geklärt. Vielleicht hat Vitamin D in physiologischen Dosen die Fähigkeit, die Cholesterinfettsäuren - resorption zu fördern (56). SELIGER beschreibt die therapeutische Herabsetzung des Blutcholesterins sowie der Chylomikronenzahl durch ein cholesterinabbau-

endes Hormon des Hypophysenvorderlappens und Vitamin E (57).

Besondere Bedeutung wird den lipotropen Faktoren beigemessen. Außer Heparin, das als cholesterinsenkendes Mittel angegeben wird, empfiehlt man Methiscol (bestehend aus Cholin, Methionin, Inositol, Vitamin B₁₂ und Leberextrakten) (58) und Lipocaic (59). Andere Forscher konnten bei der Atherosklerose keinen Effekt nach Gaben von Cholin, Methionin und Inositol nachweisen. Methionin soll bei alten Hühnern einen proatherosklerotischen Einfluß gezeigt haben (15). ADLERSBERG schreibt der Hyaluronidase einen hemmenden Effekt auf die Entwicklung der Atherosklerose bei gleichzeitig niedrigen Cholesterinspiegel im Plasma zu (60).

Eine Resorptionshemmung des Cholesterins durch Pflanzensterine (Sitosterin) bewies POLLAK im Kaninchenversuch. WINDAUS und SCHÖNHEIMER stellten die Nichtresorbierbarkeit der Pflanzensterine beim Menschen fest (61). DAVIS untersuchte die physikalische Chemie von Cholesterin und β -Sitosterin in bezug auf die intestinale Resorption von Cholesterin Trans. Durch β -Sitosterin wird die Dispersion von Cholesterin gehemmt. Die kolloidale Dispersionsfähigkeit des Cholesterins muß aber vorliegen, wenn es die Darmwand passieren und die Resorption erfolgen soll (62).

ROSENMAN, BYERS und FRIEDMAN untersuchten an Ratten mit Ductus thoracicus Fisteln die Resorptionshemmung von Cholesterin durch Dihydrocholesterin. Bei Gaben von 100 mg Cholesterin in 3 ccm Olivenöl wurden im Durchschnitt 33 mg resorbiert. Verfütterten sie 100 mg Cholesterin mit 100 mg Dihydrocholesterin, so wurden nur 23 mg resorbiert (63). NICHOLS jr., SIPERSTEIN und CHAIKOFF beobachteten die Wirkung von Dihydrocholesterin bei Kaninchen. Wurden 2% Dihydrocholesterin zu der 1% Cholesterinkost, die vorher eine Cholesterinämie hervorrief, gegeben, so blieben die Cholesterinwerte normal mit 120 mg%. Der Zusatz von Dihydrocholesterin zum normalen Futter beeinflusste den Cholesterinspiegel im Blut nicht (4). Mit Sojabohnenphosphorlipoiden (1 Teelöffel enthält 29 % Lecithin, 40 % Inositol und 30 % Cephalin) wurde der Cholesterinspiegel bei Versuchspersonen, die vorher hohe Blutwerte aufwiesen, gesenkt (64). Bei cholesteringefütterten Hühnern verminderten 1 % Paraffinöl und Sojalecithin nicht den Cholesteringehalt im Blut. Dagegen wurde der Anstieg des Cholesterins im Plasma durch ein Gemisch von Sojasterin und Sojalecithin, sowie durch Gemisch von Sojasterinen, von Sitosterinen, β -Sitosterin, Stigmasterin und Ergosterin gehemmt. Die optimale Erniedrigung des Cholesterinspiegels ergab sich bei Verfütterung einer konstanten Menge von 1% Cholesterin und verschiedenen großen Mengen von Sojasterinen (65). Bei Verabreichung von Sterinen scheint jedoch Vorsicht angebracht, da sie selbst eine atherogene Wirkung entfalten könnten (20).

Scheinbar sollen auch FeCl_3 , ein Extrakt aus Gehirngewebe und Mineralöle die Resorption von Cholesterin hintanhaltend (26). Eine künstliche Erhöhung des Cholesterinspiegels wurde durch oberflächenaktive Substanzen erreicht. Wird hypothyreotischen Ratten zusätzlich Gallensäure verfüttert, so steigert sich die Hypercholesterinämie. Durch Cholate konnte bei normalen und nephrotisch gemachten Ratten eine Erhöhung des Plasmacholesterins festgestellt werden. Bei Nephrotikern, darunter Patienten mit Lipoidnephrose und gleichzeitiger Hypercholesterinämie, fanden ROSENMAN, BYERS und FRIEDMAN ein Übermaß an cholsauren Salzen im Blut. Demnach führt eine Anreicherung dieser oberflächenaktiven Stoffe zu vermehrtem Blutcholesterin, die Serumeiweiße sollen dabei keine Änderung erfahren (66).

Weitere den Cholesterinspiegel beeinflussende Substanzen sind das Thiouracil (81), Tween 80 und Triton A-20 (9). Sensibilisierung durch Pferdeserum am Kaninchen wird mit einer Cholesterinzunahme im Blut beantwortet (67).

Im Hunger ist der Cholesterinspiegel und Phosphorlipoidspiegel erhöht. Dieses beobachteten McMILLAN, WHITESIDE und DUFF an 10 Wochen alten Kaninchen, die sechsmal wöchentlich eine Grunddiät von 35 g und 0,5 g Cholesterin erhielten. Auch bei erwachsenen Tieren mit 35 - 100 g Grunddiät und 0,5 g Cholesterin täglich waren die Cholesterinwerte hoch. Außerdem war ein Gewichtsrückgang von 1,36 kg bei längerem Futtermangel zu verzeichnen (68). Dagegen fand man bei Hunden einen Abfall des Cholesterinspiegels im Hunger, vor allem die Cholesterinester waren vermindert. Durch ACTH und Cortison erzielte man dieselbe Wirkung (69).

ZÖLLNER schreibt dazu: "Es muß weiter berücksichtigt werden, daß der Fett- und Lipidgehalt des Plasmas von der Vorernährung abhängt. So führt Hungern nach 2 Tagen zu einem Anstieg von Cholesterin, Fettsäuren und Phospholipoiden (vermutlich Sphingomyelin), sehr fettreiche (oder plasmalogenreiche) Ernährung zu einer 24 Stunden hinaus persistierenden Vermehrung dieser Stoffe im Blut" (9).

THANNHAUSER glaubt nicht an die Wirkung choleretischer und lipotroper Stoffe. Die Fettmengen sollen bei der familiären Hypercholesterinämie eingeschränkt werden, um den erhöhten Cholesterinspiegel diätetisch zu senken; eine Atheromatose könnte dadurch aufgehalten werden. Bei der gewöhnlichen Arteriosklerose haben Diätfaktoren seiner Ansicht nach keinen Einfluß auf das Fortschreiten der Gefäßprozesse (1).

IV. Ausscheidung von Cholesterin in den Faeces

ANITSCHKOW und CHALATOW fanden in der Galle eines mit reichlich Cholesterin gefütterten Kaninchen eine große Anzahl Cholesterinkristalle. Sie hielten es als einen Beweis, daß künstlich in den Organismus eingeführtes Cholesterin durch die Galle wieder teilweise ausgeschieden wird (2). Neuere Erkenntnisse ergeben, daß das im Kot gefundene Cholesterin beim Menschen und zahlreichen Tieren aus zwei verschiedenen Quellen stammt. Einmal aus dem resorbierten Cholesterin der Nahrung und zweitens aus den Darmsekreten und der Galle. Die Galle steuert aber den kleinsten Anteil bei. Bei der Ratte wird von der Darmwand selbst siebenmal so viel Cholesterin abgesondert als durch die Galle in das Darmlumen hineingelangt. Darüber hinaus sollen das Kaninchen und die Ratte mehr Sterine in den Darm ausscheiden als sie durch die Fütterung erhalten (zit. b. 26).

"Das Cholesterinangebot beträgt normalerweise 0,3 - 0,9 g pro Tag, bei cholesterinreicher Kost bis zu 1,5 g. Zu diesem Nahrungscholesterin kommen 2 g (1,9 g - 2,2 g) Cholesterin, die nach STANLEY täglich mit der Galle in den Darm gelangen. Die Cholesterinresorption beträgt etwa 1,5 - 1,8 g pro Tag, der Rest des Cholesterins im Darm wird ausgeschieden oder durch Bakterien abgebaut." (9)

Um die zwei Cholesterinquellen auseinanderzuhalten, wird im Tierversuch markiertes Cholesterin verwendet und so die Menge des resorbierten Cholesterins (nach Zuführung einer bekannten Menge von Cholesterin) bestimmt. Bei Ratten ergab sich, daß 75 - 80 % resorbiert wurden; 20 - 25 % des Cholesterins wurden ausgeschieden. Organanalysen deckten 40 - 60 % des Cholesterins in den Geweben auf. Die Differenz von 20 - 35 % gegenüber der Resorption wird von BUGNARD, CHEVALIER und COURSAGET durch den Abbau von Cholesterin im Magen-Darmtrakt und in den Geweben erklärt (70). BYERS, FRIEDMAN und GUNNING beobachteten bei Ratten, daß die Cholesterinresorption nur in einem kleinen Anteil des oberen Dünndarms erfolgt. Das Cholesterin im übrigen Dünndarm wird im wesentlichen wieder ausgeschieden (71).

In den Faeces hyperthyreotischer Ratten wurde die Ausscheidung von Cholesterin und digitoninfällbaren Sterinen untersucht. Hierbei war die Cholesterinausscheidung gegenüber Normaltieren vermehrt.

Die Nicht-Cholesterinfraktion der Sterine (Coprosterol u.a.) waren gleichfalls deutlich erhöht, bei hyperthyreotischen Tieren ergab sich das Gegenteil. Interessant ist, daß die Cholesterinausscheidung bei hypothyreotisch gemachten Ratten nicht herabgesetzt ist. Bekanntlich sinkt bei hyperthyreotischen Zuständen der Cholesterinspiegel im Blut ab, anscheinend nimmt die Cholesterinausscheidung

durch die Galle mehr zu. Während die mittlere Konzentration bei hyperthyreotischen Ratten 42,1 mg/100 ccm und die tägliche Cholesterinausschüttung durch die Galle 5,6 mg beträgt, weisen hypothyreotische Ratten nur 9,6 mg % Cholesterin in der Galle und 1,2 mg Ausschüttung täglich auf. Normaltiere besitzen eine Gallecholesterinkonzentration von 20,7 mg % bei einer täglichen Ausscheidung von 2,7 mg. Die nach Tritiumwasser beobachtete Halbwertszeit beim Zerfall radioaktiven Cholesterins war bei hyperthyreotischen Tieren mit 7,3 Tagen am kürzesten.

ROSENMAN, BYERS und FRIEDMAN schließen daraus, daß das Cholesterin bei hyperthyreotischen Ratten entweder schnell ausgeschieden oder rasch abgebaut wird (72, 73).

In weiteren Untersuchungen gelang es ihnen, die Frage zu klären, ob die intestinale Ausscheidung von Cholesterin mit der Hypercholesterinämie bei nephrotischen Tieren in Zusammenhang steht. 8 nephrotisch gemachte, männliche Ratten und 5 Kontrolltiere wurden unter Nahrungsentzug in den Stoffwechselkäfig gesperrt. Die 24stündige Ausscheidung des Stuhls wurde bei jedem Tier gesammelt. Dann wurden die Tiere getötet, der restliche Stuhlinhalt aus dem Darmtrakt distal vom Pylorus entfernt und der Gesamtstuhl auf Cholesterin und Gesamtlipide bestimmt. Im Kot beider Tiergruppen wurden die gleichen Cholesterinmengen und dieselben Mengen an Gesamtlipiden gefunden. Sie ziehen daraus den Schluß, daß die Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie bei experimentell erzeugter Nephrose nicht auf die unmittelbare Ausscheidung dieser Substanzen zurückzuführen ist (74).

BERGSTRÖM und NORMAN verabfolgten an Ratten 1 mg radioaktives Cholesterin i. p. Den Isotopenanteil in der Galle und in den Faeces bestimmten sie chromatographisch. In der Galle fand sich Taurocholsäure, die durch Mikroorganismen im Darm wahrscheinlich gespalten wurde, sie war außerdem durch die Bildung von Ketogruppen verändert (75).

Bei einem Mann mit T-Drainage des Ductus choledochus wurden 600 μ g 4-C¹⁴-Cholesterin i. v. injiziert. Die Emulsion des Präparates erfolgte durch Zusatz von Tween 20. In der Galle betrug die Radioaktivität innerhalb von 50 Stunden 39,6 %. Im gleichen Zeitabschnitt erschienen 4,1 % des C¹⁴-Cholesterins im Stuhl, 0,06 % im Urin (76).

HELLMAN und Mitarbeiter fanden nach Gabe von 10 mg 4-C¹⁴ bzw. H³ markiertem Cholesterin per os an 7 Versuchspersonen 14 - 48 % der Isotope in den Faeces innerhalb der ersten 4 Tage. Der Urin enthielt fast 1 % (77). Im Tierversuch konnten KRITCHEVSKY, KIRK und BIGGS 50 % des bei einmaliger Fütterung verabreichten C¹⁴ und H³ markierten Cholesterins in den Faeces, sowie im Urin wieder finden (78).

Andere Untersuchungen auf Cholesterin in den Faeces von Schwein, Hund, Ratte und Mensch ergaben etwas Δ^7 -Cholestenol. Letzteres entsteht möglicherweise nicht durch Umwandlung von Cholesterin. WELLS und Mitarbeiter fanden, daß diese Sterine wahrscheinlich mit der Darmmucosa, die sich abschilfert, in den Kot gelangt. FESTENSTEIN und MORTON dagegen bringen das Vorkommen einer Dehydrogenase mit der Verteilung des 7-Dehydrocholesterins im Darm in Beziehung. Das normale Substrat soll Cholesterin sein. Weniger als 20 % des Körpercholesterins wird in den Faeces als Cholesterin, Coprosterin oder Cholestenol verloren.

Jedes aufgenommene Sterin, das der Resorption entgeht, kann im Kot auftreten. - Es wird auch weiterhin die Möglichkeit einer mikrobiologischen Oxydation oder die Verminderung der Steroide und die Aufsplitterung ihrer Konjugaten in Erwägung gezogen (26). Es gelang, einen Bazillenstamm der *Escherichia-Coli*-Gruppe aus dem Duodenalsaft eines Patienten mit chronischer Cholestypathie zu finden. Die Bazillen wuchsen auf einem Agar mit 0,6 % Cholesterin ebenso rasch wie auf einem bouillonhaltigen Nährboden mit Cholesterinzusatz. Kleinere Mengen von Cholesterin sollen zu CO_2 abgebaut worden sein. Bei Verwendung von biologisch synthetisiertem C^{14} -Cholesterin dürfte der Abbaumechanismus sowohl an der Seitenkette wie am Ringsystem ansetzen (79).

WILKINSON jr., BOYLE und Mitarbeiter prüften am Menschen nach, ob zwischen der Veränderung des Gesamtcholesterinspiegels im Blut durch unterschiedliche Einnahmen von Diätfett und Zufuhr von Sitosterol und der Cholesterinausscheidung im Stuhl eine Beziehung besteht. Nach ihren Ergebnissen scheint die Ausscheidung digitoninfällbarer, LIEBERMANN-BURCHARD-positiver Substanzen im Stuhl unabhängig von der Fettzufuhr und den Veränderungen im Serumcholesterinspiegel zu sein (80).

Zusammenfassung der Literatur

Überblickt man die Ergebnisse der experimentellen Forschung auf dem Gebiete des Cholesterinstoffwechsels, so kann man sagen:

1. Der genaue Weg des Auf- und Abbaus von Cholesterin im Organismus ist noch nicht hinreichend bekannt.
2. Eine Störung im Cholesterinstoffwechsel mit Erhöhung oder Erniedrigung des Cholesterinspiegels im Blut hängt von vielen Faktoren ab.
3. Der Cholesterinspiegel kann durch die Ernährungsweise beeinflusst werden. Gesättigte Fettsäuren und gehärtete Pflanzenfette lassen den Cholesterinspiegel ansteigen, während ungesättigte Fettsäuren eine Senkung bewirken.
4. Durch oberflächenaktive Stoffe wie Cholate, Tween 80 und Triton A-20 wird der Blutcholesterinspiegel erhöht.
5. Der Cholesterinstoffwechsel unterliegt im Rahmen des Gesamtstoffwechsels einer hormonellen Regulation.
6. Im Cholesterinstoffwechsel und beim Cholesterintransport spielen Fettsäuren und Phospholipide eine wichtige Rolle.
7. Die Eiweißkörper des Serums, besonders die Globuline, gelten als Transporteure für die Cholesterinester und Phospholipide.
8. Heparin besitzt die Fähigkeit, zusammen mit einem Plasmaeiweißbestandteil als Clearing-factor zu wirken und lipämisches Serum zu klären. Ferner führt es großmolekulare Lipoproteinkomplexe geringerer Dichte in kleinemolekulare höherer Dichte über. Außerdem senkt es den Cholesterinspiegel im Blut.
9. Lipotrope Wirkung besitzen Cholin, Methionin, Inosit, Lipocaic u. a.
10. Durch Dihydrocholesterin und einige andere Stoffe wird eine Resorptionshemmung und damit Senkung des Blutcholesterinspiegels hervorgerufen.
11. Das im Kot gefundene Cholesterin stammt aus der exogenen Zufuhr wie der endogenen Zufuhr. Das endogene Cholesterin scheint mehr Bedeutung zu haben.
12. Außer bei hyperthyreotischen Ratten konnte kein Zusammenhang zwischen der Cholesterinausscheidung in den Faeces und dem Cholesterinspiegel im Blut bei den verschiedenen Tierarten gefunden werden.

Unsere Aufgabe war es, die Wirkung von Depot-Heparin auf den Cholesterinspiegel im Serum und die Cholesterinausscheidung im Kot von Kaninchen zu beobachten, die mit Cholesterin gefüttert wurden.

Die Anordnung, Durchführung und die Ergebnisse der Versuchsreihe sind nachstehend niedergelegt.

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Depot-Heparin auf den Cholesterinspiegel im Blut und die Cholesterinausscheidung in den Faeces bei cholesteringefütterten Kaninchen.

V. Versuchsanordnung

16 Kaninchen wurden in drei Serien eingeteilt.

Serie I: 7 Kaninchen erhielten Cholesterinfutter und Depot-Heparin-Injektionen.

Serie II: 7 Kaninchen bekamen nur Cholesterinfutter.

Serie III: 2 Kaninchen dienten als Kontrolltiere, sie erhielten Normalfutter.

Die Fütterungsversuche erstreckten sich vom 26. Juni 1956 bis 3. Oktober 1956. Die Tiere waren ungefähr gleich alt und wogen annähernd gleich. Die Kaninchen wurden mit den Ohrmarken Nr. 151 bis 166 versehen.

Gewichtstabelle der Tiere zu Beginn der Versuche

Serie	151	152	153	154	155	156	157
I	2500 g	2450 g	2450 g	2300 g	2150 g	2300 g	2150 g
II	158	159	160	161	162	163	164
	2200 g	2200 g	2300 g	2200 g	2500 g	2500 g	2450 g
III	165	166					
	2200 g	2200 g					

Durchschnittsgewichte:

I. Serie: 2329 g

II. Serie: 2336 g

III. Serie: 2200 g

VI. Versuchsdurchführung

Fütterungsversuche mit Cholesterin

Die Zufuhr von Cholesterin erfolgte mit dem Futter. Die Zusammensetzung des Futters war folgende:

450 g Kartoffeln (anfangs Probeversuch mit 400 g Kartoffeln und 50 g Wasser; da das Futter zu feucht wurde, ersetzten wir das Wasser durch Kartoffel),

150 g Haferflocken, 50 g Malzzucker, 14 g Cholesterin, 50 g Öl zur besseren Resorption von Cholesterin im Darm.

Davon wurde ein Teig bereitet und in 14 Portionen zu je 50 g geteilt. Jedes Tier der Serie I und II erhielt 6mal wöchentlich regelmäßig eine Portion des Futters. Nach einigen Wochen nahmen einige Kaninchen die verabreichten Portionen nicht mehr vollständig an. Wir setzten deshalb geriebene Möhren und gehacktes Grünfutter hinzu, worauf die Tiere die Portionen wieder zu sich nahmen. Die Futterreste wurden täglich kontrolliert und notiert. Sie waren, auf die Gesamtdauer der Fütterungsversuche gesehen, gering.

Zusätzlich bekamen die Tiere Hafer, Grünfutter und trockenes Brot. Die Kontrolltiere wurden nur mit Normalfutter gefüttert.

Den Kaninchen der Serie I injizierten wir regelmäßig an jedem Fütterungstage 2 ccm Depot-Heparin durch Abheben einer Hautfalte am Rücken. Die Bestandteile des Depot-Heparin waren Heparin biochemicum la Roche 50 mg, Ephedrin, hydrochloricum 100 mg, ad 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung. 2 ccm Depot-Heparin enthielten demnach 10 mg Heparin.

In kurzen Abständen wurden die Tiere gewogen, sie nahmen nur wenig an Gewicht zu. Am Ende der Fütterungsversuche hatten einige Kaninchen Gewichtsverlust.

VII. Bestimmung von Cholesterin im Blut von Kaninchen

Während der ganzen Versuchsdauer wurden einmal wöchentlich jeweils am gleichen Tage 2 ccm Blut aus der Ohrvene entnommen. Da die Kaninchen nur wenig an Gewicht zunahmen, wurde später zu ihrer Schonung 1,5 ccm Blut entnommen. Das Blut wurde in kleine nummerierte Zentrifugengläser gebracht. Zur Gewinnung von Serum wurde das Blut bei 3000 U/Min. zentrifugiert. Auf vorhandene Lipämie wurde die Trübung des Serums nach dem optischen Verhalten geschätzt. Wir führten die Cholesterinbestimmung im Serum nach dem Verfahren von SCHÖNHEIMER-SPERRY und Farbreaktion nach LIEBERMANN-BURCHARD durch.

In der Medizinischen Poliklinik in München prüfte FRINGS die verschiedenen Verfahren zur Bestimmung von Cholesterin. Die größte Genauigkeit ergab sich bei dem Verfahren von SCHÖNHEIMER-SPERRY. Das Originalverfahren beruht auf der Extraktion von Cholesterin mit Aceton-Alkohol. Verseifung durch Natrium-methylat, Fällung mit Digitonin, Isolierung und anschließender colorimetrischer Methode nach LIEBERMANN-BURCHARD.

Über die Digitroneinfällung sagt ZÖLLNER: "Eine zuverlässige quantitative Bestimmung ist nur mit Hilfe des Digitonins möglich. Digitonin gibt mit Cholesterin Niederschläge von konstanter Zusammensetzung, deren Wägung bei genügend Material die beste Bestimmungsmethode darstellt. - Allerdings ist auch die Digitoninfällung für Cholesterin nicht absolut spezifisch, da sie alle Steroide mit einer Hydroxylgruppe in β -Stellung an C_3 erfäßt". (9)

Wir analysierten das Gesamtcholesterin nach dem abgeänderten Verfahren von SCHÖNHEIMER-SPERRY. Der Grundgedanke des abgeänderten Verfahrens ist: das Cholesterin wird durch Aceton-Alkohol extrahiert, das gebundene (Ester) Cholesterin durch Verseifung mit 50 % Kalilauge freigemacht, da das Natrium-methylat immer frisch hergestellt werden muß. (Umständliche Methode bei laufenden neuen Cholesterinbestimmungen)

Dann wird das Cholesterin mit Digitonin gefällt, das Cholesterin-Digitonid isoliert und die Farbreaktion nach LIEBERMANN-BURGHARD durchgeführt. Die Farbintensität wird im Photometer nach Eppendorf bestimmt.

An Reagentien benötigt man Aceton-Alkohol 1 : 1, (es darf nur reiner, bzw. mit Benzin vergällter Alkohol verwendet werden!), Digitoninlösung 1000 mg/100 ccm 50 % Alkohol, 10 % Essigsäure, Aceton-Äther 1 : 2, 50 % Kalilauge, Phenolphthaleinlösung, Eisessig (acid. acetic. glaciale), Essigsäure-Anhydrid (nicht acid. acetic. glaciale anhydric.), Schwefelsäure p.p. A. D = 1,84.

Extraktion. Von dem gewonnenen Serum werden 0.5 ccm mit einer zu diesem Zwecke geeichten Pipette entnommen. In ein 15 ccm-Kölbchen, das mit etwa 7 ccm Aceton-Alkohol aufgefüllt wird, wird das Serum hineingetropft; zur besseren Eiweißfällung wird das Kölbchen unter ständigem Schwenken im Wasserbad zum Sieden gebracht. Nach dem Abkühlen wird das Kölbchen bis zur Eichmarke mit Aceton-Alkohol aufgefüllt. Man filtriert das Ganze durch einen Filter (Schleicher und Schüll 588) in ein Becherglas.

Verfahren: Zur Doppelbestimmung pipettiert man genau 3 ccm jeweils in 2 dickwandige Reagenzgläser, da sonst beim Rühren mit dem abgeplatteten Glasstab der Boden leicht herausgestoßen wird. 5 Tropfen der 50%igen Kalilauge werden zur Verseifung dem Filtrat zugesetzt und mit dem Glasstab gut vermischt. Die Gläser werden mit den Glasstäben im Thermostat bei 37°C für 30 Minuten

inkubiert. Während der Verseifung rührt man öfters nach, um eine Entmischung zu vermeiden. Dann wird nach dem Entfernen aus dem Wasserbad mit Aceton-Alkohol auf 6 ccm aufgefüllt. Mit 10 % Essigsäure neutralisiert man das überschüssige Alkali.

Phenolphthalein dient als Indikator. Da die Digitoninfällung im leicht sauren Milieu erfolgen muß, gibt man einen Tropfen Essigsäure im Überschuß. Zur Bestimmung von Gesamtcholesterin benötigt man 1/2 ccm Digitoninlösung pro ccm Untersuchungslösung, hier also 3 ccm. Die Gläser bleiben zur völligen Ausfällung des Cholesterin-Digitonids über Nacht stehen. Der an der Wand haftende Niederschlag wird mit den in den Gläsern verbliebenen Stäben abgelöst. Um die Verwechslung von Glasstäben zu vermeiden, werden sie in numerierte Aufhängevorrichtung gebracht. Darauf folgt das Zentrifugieren bei 3000 U/Min. für 10 Minuten. Mit einer feinen Kapillare wird dann an der Wasserstrahlpumpe die überstehende Flüssigkeit abgesaugt. In jedes Glas füllt man 5 ccm Aceton-Äther, wirbelt den Niederschlag auf und zentrifugiert 15 Minuten lang. Nach wiederholtem Absaugen der Flüssigkeit bis auf etwa 1 cm wird der Vorgang nochmals mit Analysen-Äther gemacht. Den letzten Ätherrest dampft man im Wasserbad ab.

Farbreaktion. Der trockene Rückstand wird in 2 ccm Eisessig evtl. unter Erwärmung auf 60°C gelöst. Nach kurzem Abkühlen werden 2 ccm einer Mischung aus Essigsäure-Anhydrid: Schwefelsäure = 20 : 1 in jedes Glas im Abstand von 1 Minute pipettiert. Man rührt mit den Glasstäben so lange bis keine Schlieren mehr vorhanden sind. Die Gläser stellt man für genau eine Stunde (nach der Stoppuhr) in die Dunkelkammer.

Die Ablesung erfolgt genau nach einer Stunde im Stufenphotometer mit Filter 578. Jede Ablesung für die Doppelbestimmung dauert 1 Minute.

Zur Aufstellung einer Eichkurve verwenden wir eine Cholesterinstammlösung (Cholesterin puriss. Bayer 50 mg/100 ccm Eisessig) von 1 mg/2 ccm und 0,5 mg/ccm jeweils in einer Doppelbestimmung. Die Eichwerte wurden von der Farbreaktion an mitgeführt. Die Farbreaktion wird bei jeder Cholesterinbestimmung im Blut auch bei den 4 Proben der Cholesterinstammlösung (= Eichwerte) durchgeführt, um Temperatur- und Feuchtigkeitseinflüsse auszuschalten. Man trägt die abgelesenen Extinktionswerte auf Millimeterpapier auf der Ordinate ein, verbindet die Werte untereinander und erhält so bei jeder Cholesterinbestimmung eine Eichkurve. In der Abszisse stehen die Cholesterinwerte in mg. Aus dieser Kurve kann man direkt den Cholesteringehalt einer Lösung durch die Farbreaktion nach LIEBERMANN - BURCHARD und deren Extinktionswerte ablesen.

Berechnung: Bei jeder Cholesterinbestimmung werden die erhaltenen Extinktionwerte auf der Eichkurve eingetragen und der Cholesterin-mg Wert abgelesen.
 $\text{mg Gesamt} \frac{100}{0,12} = \text{mg \% Gesamtcholesterin.}$

Die bei den Kaninchen gefundenen Blutcholesterinwerte haben wir in Tabellen zusammengefaßt.

Ergebnisse der Cholesterinbestimmung im Blut

Serie I: Cholesterinfutter + Depot-Heparin

	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
151	mg %	205	382	655	562	528	540	1100	1059	1618	2049	1795	1550
	Lipämie	-	+	+	+	+	+	+++	++	++	++	+++	++
	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
152	mg %	425	470	455	375	255	225	220	364	140	151	157	416
	Lipämie	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+
	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
153	mg %	399	710	1015	1350	1050	803	1230	745	886	735	538	650
	Lipämie	-	++	++	++	++	+	++	+	+	++	+	+
	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
154	mg %	830	1210	1155	695	325	200	160	297	196	129	67	137
	Lipämie	-	++	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
155	mg %	735	1570	1510	1365	1045	925	870					
	Lipämie	-	+++	+++	+++	++	+						
	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
156	mg %	200	310	285	280	210	195	175	381	224	424	146	446
	Lipämie	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
157	mg %	350	362	628	420	247	157	286					
	Lipämie	Ø	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø					
	Mittelwerte	449	716	816	721	523	445	578	570	613	698	553	627

nach Tagen:

Mittelwerte der Tiere:

K. Nr.	151	152	153	154	155	156	157
1004mg%	304,5mg%	843mg%	450mg%	1146mg%	273mg%	350mg%	

Mittelwerte der SerieI:

625 mg%

Serie II: nur Cholesterinfutter

	Tage	7	14	21	28	35	42	49					
158	mg %	1125	1397	1470	1324	819	280	444					
	Lipämie	+++	+++	+++	+++	++	Ø	Ø					
	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
159	mg%	325	300	375	560	635	965	987	505	202	466	780	-
	Lipämie		Ø	Ø	++	+	++	+	+	Ø	Ø	+	-
	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	72	84
160	mg%	515	460	275	160	240	315	480	517	616	499	448	550
	Lipämie		-	Ø	Ø	Ø	+	+	Ø	+	+	Ø	+
	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	72	84
161	mg%	465	300	635	605	370	173	165	293	375	196	376	-
	Lipämie		-	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-
	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
162	mg%	260	480	910	915	1025	770	735	807	650	393	280	432
	Lipämie		-	++	+++	+	++	+	+	+	Ø	Ø	Ø
	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
163	mg%	399	635	845	1140	1125	680	872	880	409	488	303	494
	Lipämie		-	++	+++	+	++	+	+	+	+	Ø	Ø
	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
164	mg%	450	500	1140	1275	1525	1345	1200	1100	917	908	1661	982
	Lipämie		-	++	+++	++	++	++	++	++	+	++	Ø
Mittelwerte		506	582	807	854	819	647	698	684	528	492	608	614
in Tagen:													

Mittelwerte der Tiere:

K. Nr. 158	159	160	161	162	163	164
980mg%	554,5mg%	423mg%	359mg%	638mg%	689mg%	1083mg%

Mittelwert der Serie II:

675 mg %

Serie III: Kontrolltiere

	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
165 mg%		112	114	200	-	-	-	-	-	-	-	-	190
Lipämie	-	Ø	Ø	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	Ø

	Tage	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
166 mg%		112	115	145	-	-	-	-	-	-	-	-	202
Lipämie	-	Ø	Ø	Ø	-	-	-	-	-	-	-	-	Ø

Mittelwerte 112 114,5 173 196
nach Tagen:

Mittelwerte der Tiere:

K Nr.: 165 166
154 mg‰ 144 mg ‰

Mittelwert der Serie III: 149 mg %

Serie I: Serie II: Serie III: = 625 : 675 : 149
oder
Serie I: Serie II: Serie III: = 4,16 : 4,5 : 1

VIII. Gesamtcholesterin im Kaninchenkot

Einmal wöchentlich wurde der gesamte Kaninchenkot aus den Käfigen in Gläser, die nach Kaninchen numeriert waren, möglichst vollständig gesammelt. Über die Dauer des Versuches gesehen, waren kleinere Kotverluste nicht zu vermeiden. Die Gläser wurden je nach Feuchtigkeitsgehalt des Kotes für 5-10 Stunden in den Trockenschrank bei 80-90°C gestellt. Cholesterin sublimiert bereits bei 130°C. Der trockene Kot wurde fein gemahlen und in eine für jedes Kaninchen bestimmte Schachtel gegeben. Am Ende des Versuches wurde von jedem Kaninchen der gesamte gesammelte Kot auf Gesamtcholesterin nach der Methode von Pihl untersucht.

Je 1 g des trockenen, gut vermischten Kotes wird zur Doppelbestimmung in 2 Rundkolben genauestens abgewogen. Der Kot wird mit 20 ccm einer 10%igen Kalilauge in 50 %igem Äthylalkohol versetzt und 3 Stunden im Wasserbad mit Rückflußkühler nach Dimroth bei 85-90°C gekocht. Nach dem Abkühlen überführt man den Extrakt quantitativ mit 20 ccm Aqua dest. in mehreren Portionen in einen 250 ccm Scheidetrichter. Der Rundkolben wird zuletzt mit 5 ccm Alkohol nachgespült. Mit je 40 ccm Äther extrahiert man 4mal, schüttelt eine Minute lang und öffnet dabei öfters den Hahn zum Entlüften. Nach gründlichem Absetzen der Kotteilchen wird der überstehende Äther in einem 250 ccm Rundkolben an der Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Der Kotrückstand wird entfernt. In den gereinigten Scheidetrichter werden die Ätherauszüge zurückgebracht und 3 mal mit je 50 ccm Aqua dest. gewaschen. (Schütteln und absetzen lassen wie beim Äther, das abgesetzte Wasser ablaufen lassen und verwerten.) Mit rotem Lackmuspapier prüft man auf Alkalität nach, das Papier muß unverändert bleiben. Da sich das Wasser bei manchem Kot schlecht absetzt, gaben wir zum Aqua dest. etwas reines NaCl hinzu. Die gewaschenen Ätherauszüge werden mit Hilfe von 5 ccm Alkohol in den Kolben überführt und in der Vacuum-Destillieranlage bei 30°C bis auf etwa 5 ccm eingedampft.

In einen 50 ccm Meßkolben gibt man den eingedampften Extrakt. Der Rundkolben wird mit Aceton-Spiritus (1:1) nachgespült und damit der Meßkolben bis zur Marke aufgefüllt. Wir analysierten 1 ccm des Extraktes auf Gesamtcholesterin nach demselben Verfahren wie das Serumcholesterin. Die Probenanalysen mit 2 ccm und 3 ccm ergaben eine zu tiefe Farbintensität, die Extinktionswerte konnte man nicht genau ablesen. Auch bei der Cholesterinbestimmung des Kotes ließen wir Eichwerte mitlaufen.

K. Nr.	mg/Probe	mg/Probe	Korgew.	mg Chol.	mg Chol.	-Leerwert	g Chol.	F. Chol.	Chol.
		MW	in g	g kot	g kot		im Kot	Tag	Anfu. retin.
158	0,920	0,920	644	46,0	45,94		29,61	57	53
	0,920								23,39
159	0,555	0,560	993	28,0	27,94		27,73	70	68
	0,592								40,27
160	0,400	0,401	1294	20,05	19,99		25,87	82	76
	0,401								50,13
161	0,650	0,643	788	32,15	32,09		25,29	71	70
	0,635								44,71
162	0,652	0,654	1030	32,70	32,64		33,62	86	83
	0,655								49,38
163	0,640	0,633	1056	31,65	31,59		34,30	86	83
	0,625								48,70
164	0,770	0,770	626	38,50	38,44		24,08	77	73
	0,775								48,92

Mittelwerte der Serie II

28,64

43,64

Die Kaninchen Nr. 158 - 164 wurden nur mit Cholesterin-Futter gefüttert.

165	0,120	-	0,06	-	-	-	-	104	Normalfütter
166	0,120	-	0,06	-	-	-	-	104	Normalfütter

Leerwert: 0,06

Die Eichwerte, die den Berechnungen zu Grunde lagen:

0,5 mg Cholesterin Stammlösung

1,0 mg " "

F	F	F	F	F	F
1	2	3	4	5	6
0,169	0,171	0,162	0,169	0,169	0,169
0,319	0,317	0,309	0,306	0,306	0,306

IX. Schlußbetrachtung und Diskussion

Vergleichen wir die Ergebnisse unserer Versuchsreihe, so zeigt sich, daß das mit der Nahrung aufgenommene Cholesterin bei den Tieren der Serie I und II, gemessen an dem Serumcholesterinspiegel, sehr gut resorbiert wurde. Bei Serie I stiegen die Serumcholesterinwerte in der 2. Woche auf durchschnittlich 716 mg% an und erreichen in der 3. Woche mit 816 mg% ihr Maximum. Man findet bei Serie II einen signifikanten Anstieg erst nach 21 Tagen und das Maximum mit 854 mg% nach 28 Fütterungstagen. Dann fällt bei beiden Gruppen das Cholesterin im Blut wieder ab. Vielleicht erfolgt jetzt die Ablagerung von Cholesterin in die einzelnen Organe. Der Serumcholesterinspiegel schwankt sowohl bei Serie I wie bei Serie II und sogar bei den Kontrolltieren von Woche zu Woche. Bei letzteren jedoch nur geringfügig.

Durch die Verabreichung von Depot-Heparin an die Tiere der Serie I konnte im Durchschnitt der Serumcholesterinspiegel nur wenig gesenkt werden. Vielleicht war für die unphysiologisch hohe Tagesdosis von 1 g Cholesterin die Heparindosis von 10 mg/Tag nicht ausreichend, um die Blutwerte der I. Tiergruppe gegenüber der II. noch mehr zu senken. Außerdem injizierten wir das Heparin subcutan. Bekanntlich benötigt man bei der subcutanen Anwendung von Heparin die doppelte Menge von Heparin, um die gleiche Wirkung zu erzielen wie bei der i. v. Applikation. Die Seren von Gruppe I waren im Durchschnitt weniger lipämisch als die von II. Erhöhte Cholesterinwerte im Serum gingen mit einer Trübung einher. Die bei einzelnen niedrigen Blutwerten aufgetretene leichte Trübung ist vielleicht durch die Ölverabreichung oder die geringen Heparindosen zu erklären.

Wir bestimmten den Trübungsgrad des lipämischen Serums nicht photometrisch, sondern durch Schätzung gegen Tageslicht nach dem optischen Verhalten. Dabei stellten wir 4 Trübungsgrade auf: Ø = völlig klares Serum, + = beinahe klares Serum, ++ = leichte Trübung, +++ = starke Trübung.

Die Seren der Kontrolltiere zeigten keine Trübung.

Bemerkenswert wäre noch, daß sich die Tiere zu Versuchsbeginn in einem mäßigen Ernährungszustand befanden. Da aber die Ausgangslage von Bedeutung ist, dürfte man bei gut ernährten Tieren bessere Resultate erreichen. Zu erwähnen wäre außerdem, daß die Kaninchen erst etwa 8 Wochen alt waren. Wenn die Cholesterinportionen vollständig verzehrt waren, wurde am Nachmittag zusätzliches Futter gegeben. Die meisten Kaninchen nahmen nur wenig an Gewicht zu, einige hatten bei Versuchsende sogar an Gewicht verloren.

Bei den Kotanalysen der Serie I und II auf Gesamtcholesterin ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede, wohl aber zwischen den Werten der Kontrolltiere, die Normalfutter erhielten, und der mit Cholesterin gefütterten Kaninchen. Den Cholesterinwert im Kot der Kontrolltiere legten wir bei der Berechnung des Gesamtcholesterins im Kot von Serie I und II zu Grunde. Er war sehr niedrig und betrug 0,06 mg pro g Kot. Daraus kann man schließen, daß ein Teil des zugeführten Cholesterins bei Serie I sowie II der Resorption entging und in den Faeces ausgeschieden wurde. Die 1 1/2-fache Menge des ausgeschiedenen Cholesterins wurde im Durchschnitt von beiden Tiergruppen retiniert. WIDMANN analysierte die Organe der cholesteringefütterten Tiere und stellte in den einzelnen Organen verschieden große Cholesterinmengen fest. Zwischen der in den Organen gefundenen Cholesterinmenge und der errechneten, retinierten Menge ergab sich eine Differenz. Man kann sie dadurch erklären, daß nicht der ganze Tierkörper auf Cholesterin untersucht wurde, und ein weiterer Teil des aufgenommenen Cholesterins in den nicht untersuchten Geweben gespeichert wurde. Möglicherweise ist aber auch bei Pflanzenfressern das Cholesterin im Magen-Darmtrakt durch Bakterien oder in den Organen, wie der Leber abgebaut worden.

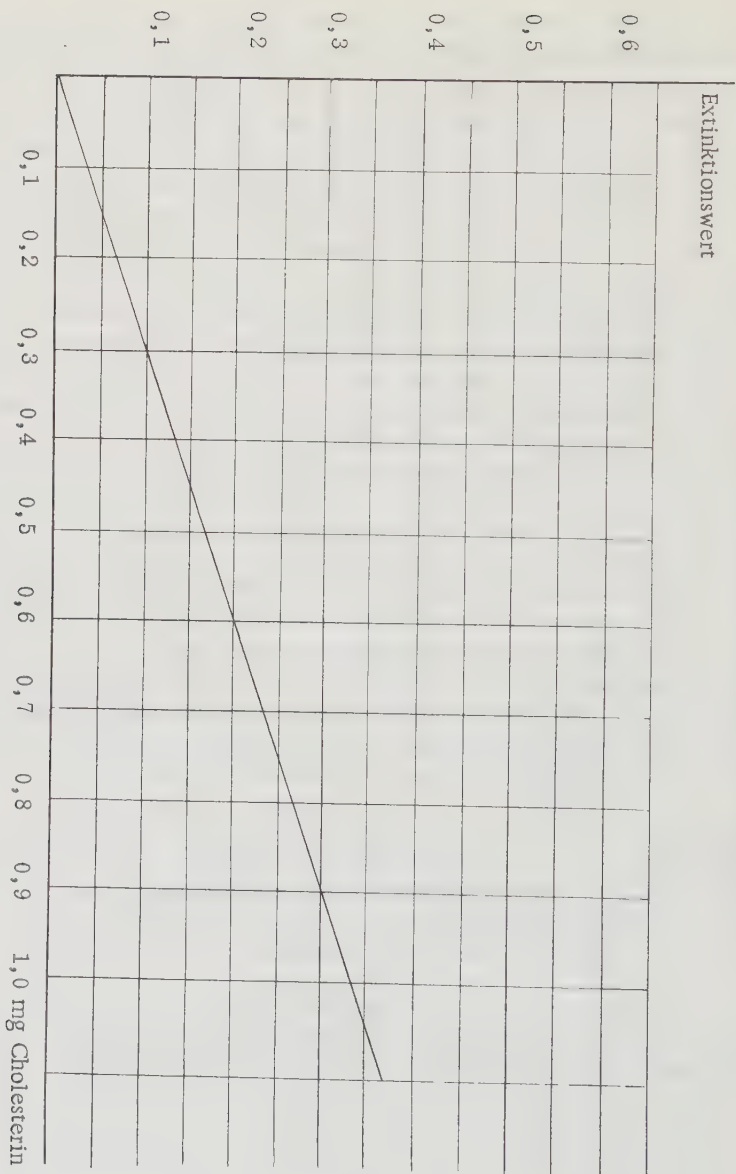
Bei der verhältnismäßig geringen Zahl von 16 Kaninchen konnte die antilipämische und cholesterinsenkende Wirkung von Depot-Heparin bestätigt werden. Auf die Cholesterinausscheidung im Kot hatte Heparin keinen Einfluß. Da wir das Gesamtcholesterin im gesamten, gesammelten Kot am Ende der Versuchsreihe bestimmten, läßt sich kein Schluß ziehen, ob eine Parallelität zwischen der Höhe der Cholesterinwerte im Serum und den Cholesterinwerten im Kot besteht. Dies ließe sich bei wöchentlichen Kotanalysen feststellen.

Bessere Ergebnisse könnte man bei erwachsenen, kräftigen Tieren erwarten, Aufschluß über eine genaue Cholesterinbilanz würde man erhalten, wenn man

1. den ganzen Tierkörper auf Cholesterin untersucht,
2. das Cholesterin durch eine Magensonde einführt,
3. einen Stoffwechselkäfig verwendet.

Versuche mit einer größeren Tierzahl und einer anderen Tierart (keine Pflanzenfresser), sowie Analysen in kürzeren Abständen würden mehr Licht in die noch zum Teil ungeklärten Probleme des Cholesterinstoffwechsels bringen.

Eichkurve für Cholesterin im Kot



X. Literaturverzeichnis

- 1) THANNHAUSER, S.J.: Medizinische 1952, 599-604
New England J. Med. 246, 695-702 (1952)
- 2) ANITSCHKOW, N. und
CHALATOW, S.: Zbl. allg. Path. 24, 1 (1913)
- 3) LIEBIG, H.: Arch.exper.Path.Pharmak., Leipzig, 159,
165 (1931)
- 4) NICHOLS jr., C. W., SIPERSTEIN, M. D. und CHAIKOFF, I. L.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 83, 756-758 (1953)
- 5) GOFMAN, J. W. und Mitarbeiter:
Circulation 2, 161 (1951)
Circulation 4, 25 (1951)
Circulation 4, 29 (1951)
J. Biol. Chem., Baltimore, 182, 1 (1950)
J. Biol. Chem., Baltimore, 179, 973 (1949)
J. Physic. Colloid Chem., 55, 80 (1951)
- 6) DAUBER, D. und KATZ, L. N.: Amer. Heart J. 38, 25 (1949)
TURNER, zit. bei 6.
- 7) MJASNIKOW, A. L.: Klin. med., Moskva 32, H. 6, 9-10 (1954)
Klin. med., Moskva 28, H. 2, 3-10 (1950)
- 8) GERTLER, M. M. und Mitarbeiter: Circulation 2, 380-391, (1950)
Circulation 2, 696-704 (1950)
- 9) ZÖLLNER, N.: THANNHAUSERS Lehrb. d. Stoffwechsels u. d.
Stoffwechselkrankh., Stuttgart 1957
I. Stoffw. d. Neutralfette u. Fettseren, S. 581
II. Lipidstoffwechsel, S. 609
III. Stoffw. d. Steroide und Carotinoide, S. 647
- 10) TURNER, K. B. und Mitarbeiter: J. Clin. Invest. 32, 801-806 (1953)
- 11) BIGGS, M. W. und Mitarbeiter: Circulation 6, 359-366 (1952)
- 12) GOULD, R. G. und MA.: J. Labor. Clin. Med., S. Louis, 46, 372-384 (1955)
- 13) ECKLES, N. E. und MA.: J. Labor. Clin. Med., S. Louis, 46, 359-371 (1955)

- 14) GOFMAN, J.W., GRAHAM, D.M. und MA.: Arch. Int. Med., 89,
421-427 (1952)
- 15) WEITZEL, G. und BUDDECKE, E.: Klin. Wschr., 34, 1172 (1956)
- 16) KEYS, A.: J. Amer. Med. Ass. 147, 1514-1519 (1951)
- 17) LEIPERT, T.: Acta neuroveget., (Wien) 10, 429-443 (1955)
- 18) NIKKILÄ, E.: Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 5, Suppl. 8,
101 (1953)
- 19) KEYS, A. und MA.: J. Clin. Invest. 29, 1347-1353 (1950)
- 20) MALMROS, H. und SWAHN, B.: Nord. med. 48, 1028-1031 (1952)
- 21) MARDER, L. und MA.: Gastroenterology 20, Baltimore, 43-59 (1952)
- 22) LEVER, W.F. und MA.: J. Investigat. Dermat., Baltimore, 22,
53-69 (1954)
- 23) FREY, W.: Gastroenterologia (Basel) 77, 87-92 (1951)
- 24) POLANO, M.K. und SNELLEN, H.A.: J. Investigat. Dermat., Baltimore, 22,
447-455 (1954)
- 25) SCHULZE, G.: Arch. exper. Path. und Pharmak. 214, 473-480
(1952)
- 26) FRIEDMAN, M., BYERS, S.O. und ST. GEORGE, S.: Annual Rev. Biochem.,
Vo. 25, 613 (1956)
- 27) FRIEDMAN, M. und BYERS, S.O.: Amer. J. Physiol. 179, 201-215 (1954)
- 28) ZÖLLNER, N.: Naturwissenschaften, 39, 111 (1952)
- 29) SEITZ, W. und ZÖLLNER, N.: Medizinische 1955, 955-957
- 30) BLOCK, W.J. und MA.: Circulation 4, 674-678 (1951)
- 31) ZÖLLNER, N. und FRINGS, H.D.: Zschr. exper. Med., 127, 578-586 (1956)
- 32) ACKERMAN, R.F. und ZILVERSMIT, D.B.: Circulation, 7, 581-584 (1953)
- 33) ANFENSEN, C.B. und MA.: Science 115 583-586 (1952)
- 34) GOOSSENS, N., GASTPAR, H. und SEITZ, W.: Klin. Wschr. 32, 646-651
(1954)
- 35) SCANN, A. und CAUSA, L.: Minerva med. (Torino) I, 1243-1246 (1955)
- 36) SPITZER, J.J. und SPITZER J. ZA.: J. Laborat. Clin. Med. 46, 461-470 (1955)
- 37) ZÖLLNER, N.: Klin. Wschr. 32, 1096 (1954)
- 38) GRAHAM, zit. bei GOFMAN, J.W. und MA.: Kongr. zbl. inn. Med., 141
226 (1953)
- 39) GOFMANN, J.W. und MA.: Circulation 4, 666 (1951)
- 40) LOEWE, L. und MA.: Angiology 4, 295-300 (1953)
- 41) BASN und STEWART: zit. bei
THURNHERR, A. und NIEDERBERGER, W.:
Schweiz. med. Wschr. 1954, 285-290
- 42) WAGNER, A. und MA.: Circulation Res. 3, 165-170 (1955)

- 43) SCHEIDEGGER, J. J. und MA.: Helvet.med.acta, Ser. A., 22, 565-575 (1955)
- 44) BOQUIEN, Y. und MA.: Bull. et Mem. Soc. med. Hôp, Paris, Ser. 4, 71, 253-256 (1955)
- 45) LUSZTIG, G. und MA.: Z. inn. Med. 10, 548-552 (1955)
- 46) MENG, G. C. und DAVIS, W. S.: Arch. of Path. 60, 276-280 (1955)
- 47) CANTONE, A.: Minerva med. (Torino) 1955, I, 230-233
- 48) REINERT, N. und WINTERSTEIN, A.: Arch. internat. Pharmacodynamie 62, 47 (1939)
- 49) KEYS, A. und MA.: Lancet, 1952, 209-210
KEYS, A. und MA.: Clin. Chemistry 1, 34-52 (1955)
KEYS, A.: Voeding, (Den Haag) 13, 539-555 (1952)
- 50) HILDRETH, E. A. und MA.: Circulation 3, 641-646 (1951)
- 51) PIHL, A.: Scand. J. Clin. Laborat. 4, 122-133 (1952)
- 52) ODIER, J.: Rev. med. Suisse rom. 73, 1033-1047 (1953)
- 53) KRITCHEVSKY, D. und MA.: Amer. J. Physiol. 178, 30-32 (1954)
- 54) WOLFF, R. und BRIGNON, J. J.: Kongr. zbl. inn. Med. 186, 31 (1956)
- 55) DAVIS, O. und OESTER, Y. T.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 81, 284-286 (1952)
- 56) SCHETTLER, G.: Ärztliche Forschung 5, I/171-I/177 (1951)
- 57) SELIGER, H.: Ther. Gegenw. 93, 52-54 (1954)
- 58) LABECKI, T. D.: J. Amer. Geriatr. Soc. 3, 527-533 (1955)
- 59) LABORIT, H. und MA.: Presse med. 1954, 79-81
- 60) ADLERSBERG, D. und MA.: Science 120, 319-320 (1954)
- 61) POLLAK, O. J.: Circulation 7, 596-701 (1953)
Circulation 7, 702-706 (1953)
- 62) DAVIS, W. W.: Trans. New York Acad. Sci., Ser. 2, 18, 123-128 (1955)
- 63) ROSENMAN, R. H. und MA.: Circulation Res. 2, 45-47 (1954)
- 64) POTTENGER, F. M. Jr., und KROHN, B.: Amer. J. Digest. Dis. 19, 107-109 (1952)
- 65) PETERSON, D. W. und MA.: J. Nutr. 50, 191-201 (1953)
- 66) BYERS, S. O., FRIEDMAN, M. und ROSENMAN, R. H.: Metabolism, 1, 479-503 (1952)
- 67) REDMOND, F. R. und MA.: Angiology 3, 408-412 (1952)
- 68) McMILLAN, G. C., WHITESIDE, J. H. und DUFF, G. L.: J. Exper. Med. 99, 261-274 (1954)
- 69) MANN, G. V., WHITE, H. S.: Metabolism 2, 47-58 (1953)

- 70) BUGNARD, L., CHEVALIER, F. und COURSAGET, J.:
J. physiol. 45, 413-419 (1953)
- 71) BAYERS, S. O., FRIEDMAN, M. und GUNNING, B.: Amer. J. Physiol. 175,
375-379 (1953)
- 72) FRIEDMAN, M. BYERS, S. O. und ROSENMAN, R. H.:
Circulation 5, 657-660 (1952)
- 73) ROSENMAN, R. H., BYERS, S. O. und FRIEDMAN, M.:
J. Clin. Endocr. 12, 1287-1299 (1952)
- 74) BYERS, S. O., ROSENMAN, R. H. und FRIEDMAN, M.: Amer. J. Physiol. 182,
73-74 (1955)
- 75) BERGSTRÖM, S. und NORMAN, A.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 83,
71-74 (1953)
- 76) SIPERSTEIN, M. D. und MURRAY, A. W.: J. Clin. Invest. 34,
1449-1453 (1955)
- 77) HELLMAN, L. und MA.: J. Clin. Invest. 34, 48-60 (1955)
- 78) KRITCHEVSKY, D., KIRK, M. R., BIGGS, M. W.:
Metabolism 1, 254-258 (1952)
- 79) CURRAN, G. L. und BREWSTER, K. C.: Bull. Hopkins Hosp. 91,
68-70 (1952)
- 80) WILKINSON jr., C. F. und MA.: Metabolism 4, 302-309 (1955)
- 81) KIM, K. S., IVY, A. C.: Amer. J. Physiol. 171, 302-318 (1952)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozenten
Dr. med. N. ZÖLLNER für die Überlassung der
Arbeit und die Übernahme des Referates, sowie
die freundliche Beratung.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. med. H. D. FRINGS
herzlich danken für die äußerst wertvolle Anlei-
tung und Unterstützung bei der Versuchsarbeit.

Lebenslauf

Am 12. I. 1932 wurde ich als erstes von vier Kindern des Kaufmanns Stefan Zmyj in Lemberg geboren. Von 1939-1943 besuchte ich die Volksschule in Lemberg und Lodz. Im August 1943 trat ich in die Oberschule für Mädchen in Lodz ein. 1944 besuchte ich die Oberschule in Hirschberg i. Riesengebirge. Nach der Flucht ging ich in die Oberrealschule für Mädchen in Weiden/Opf., wo ich 1952 mein Abitur absolvierte. Vom Wintersemester 1952/53 bis zum Sommersemester 1955 studierte ich in Erlangen. Hier legte ich auch nach dem Wintersemester 1954/55 die ärztliche Vorprüfung ab. Seit dem Wintersemester 1955/56 bin ich ordentliche Studierende der Universität München.

Am 12. August 1958 habe ich das Staatsexamen bestanden.

